

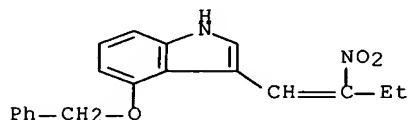
AN 1966:456747 HCAPLUS
 DN 65:56747
 OREF 65:10567f-h
 TI Indole derivatives
 IN Hofmann, Albert; Troxler, Franz
 PA Sandoz Ltd.
 SO 2 pp.; Addn. to Swiss 383,379 (see Brit. 942,548, CA 61, 4319a)
 DT Patent
 LA Unavailable
 PI CH---402860 19660531 CH 19610126 <--

AB 3-(2-Aminobutyl)benzyloxyindole (I) was prepared Thus, 11.1 g. 4-benzyloxyindole (II) in 12.5 cc. HCOHMe₂ was added to 5 cc. POCl₃ in 18 cc. HCONMe₂, the mixture kept at 35-7° 45 min. and poured into 50 g. ice and 50 cc. ice water, 9.5 g. NaOH in 50 cc. water added at 20-30° during 30 min., the alkaline solution diluted with 100 cc. water and kept boiling 3 min. to give 4-benzyloxy-3-indolecarboxaldehyde (III) which was filtered off by suction, thoroughly washed with water, and dried to 80° in vacuo, m. 162-5° (CHCl₃-C₆H₆). III (15 g.), 3.7 g. AcONH₄, and 80 cc. 1-nitropropane was kept at 105° 6 hrs., the mixture cooled, and 50 cc. water added to give 3-(2-ethyl-2-nitrovinyl)-4-benzyloxyindole (IV), m. 152-3° (EtOH). IV (15.17 g.) in 250 cc. absolute tetrahydrofuran (THF) was added dropwise to 23.4 g. LiAlH₄ in 250 cc. absolute THF at 50°, the mixture stirred 5 hrs. at 50°, 100 cc. MeOH and 120 cc. saturated aqueous Na₂SO₄ added, the filtered solution evaporated to dryness, the residue taken up in ether, the solution extracted with tartaric acid, the extract made alkaline, and extracted with CHCl₃, and the solvent evaporated to give I, m. 134-7° (CHCl₃-C₆H₆).

L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN Indole, 4-(benzyloxy)-3-(2-nitro-1-butenyl)- (7Cl, 8Cl)

MF C19 H18 N2 O3

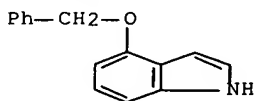


L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN 1H-Indole, 4-(phenylmethoxy)- (9Cl)

MF C15 H13 N O

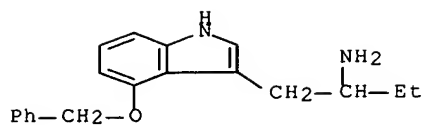
CI COM



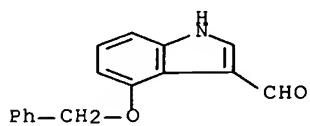
L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN Indole, 3-(2-aminobutyl)-4-(benzyloxy)- (7Cl, 8Cl)

MF C19 H22 N2 O



L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN 1H-Indole-3-carboxaldehyde, 4-(phenylmethoxy)- (9CI)
 MF C16 H13 N O2



ALL ANSWERS HAVE BEEN SCANNED



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung: 12 p, 2
Int. Cl.: C 07 d

Gesuchsnummer: 935/61
Anmeldungsdatum: 26. Januar 1961, 24 Uhr
Patent erteilt: 30. November 1965
Patentschrift veröffentlicht: 31. Mai 1966

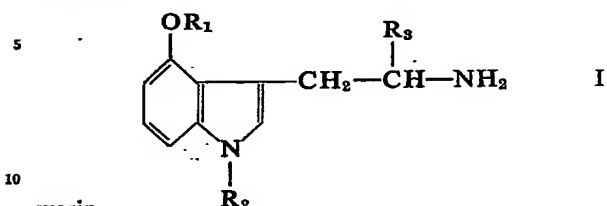
Bibliothek

Zusatzpatent zum Hauptpatent Nr. 383 379 **Bur. Ind. Eigentum**
Sandoz AG, Basel 7 JUNI 1966

Verfahren zur Herstellung neuer basischer Indol-Derivate

Dr. Albert Hofmann und Dr. Franz Troxler, Böttmingen, sind als Erfinder genannt worden

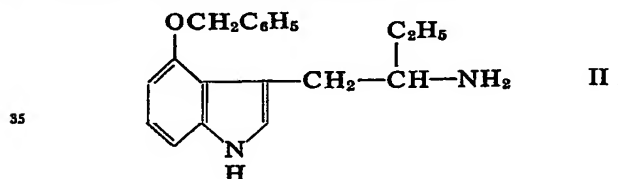
Im Hauptpatent wird die Herstellung neuer basischer Indolderivate der allgemeinen Formel I beschrieben,



R₁ = Aralkyl,
R₂ = niederes Alkyl und
R₃ = H, niederes Alkyl mit höchstens 2 Kohlenstoffatomen.

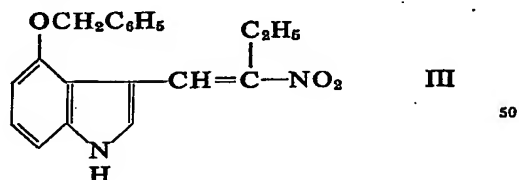
15 Verbindungen obiger Formel I gehören zur pharmakologischen Gruppe der sogenannten Reserpin-Antagonisten, das heißt, sie vermögen gewisse pharmakodynamische Effekte des Reserpins, insbesondere
20 seine krampffördernde Wirkung, zu unterdrücken. Ferner entfalten sie gewisse antikonvulsive Eigenschaften, die sich u. a. an einer Hemmung der durch Cardiazol, Tryptamin, Nicotin oder Elektroschock erzeugten Streckkrämpfe zeigen, und weisen eine
25 Hemmwirkung gegenüber der Monoaminoxidase auf. Sie eignen sich z. B. als Stimulantien zur Behandlung psychischer Depression.

Bei der Weiterentwicklung des Erfindungsgedankens wurde nun gefunden, daß die obengenannten Eigenschaften bei der Verbindung der Formel II



cher noch ausgeprägter sind und sie zu einem wertvollen Arzneimittel machen.

Zu der besprochenen Verbindung obiger Formel II gelangt man erfindungsgemäß, indem man 4-Benzyloxy-indol-3-aldehyd mit 1-Nitropropan in Gegenwart eines wasserabsplattendenden Kondensationsmittels wie Ammoniumacetat oder Piperidin erhitzt und die entstandene Nitroverbindung der Formel III



reduziert.

In dem nachfolgenden Beispiel erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden. Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

Beispiel

3-(2'-Amino-butyl)-4-benzyloxy-indol
15 g 4-Benzyloxy-indol-3-aldehyd, 3,7 g Ammoniumacetat und 80 cm³ 1-Nitropropan werden unter Rühren 6 Std. auf 105° erhitzt; das Reaktionsgemisch läßt man abkühlen und nach Zusatz von 50 cm³ Wasser kristallisieren. Das 3-(2'-Äthyl-2'-nitrovinyl)-4-benzyloxyindol kristallisiert aus Äthanol in orangeroten Nadeln vom Smp. 152-153°.

Kellersche Farbreaktion: orange, nach 1 sec olivebraun.

Zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 23,4 g Lithiumaluminiumhydrid und 250 cm³ abs. Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 15,17 g 3-(2'-Äthyl-2'-nitrovinyl)-4-benzyloxy-indol in 250 cm³ abs. Tetrahydrofuran und rührt anschließend 5 Std.

bei 50°. Man zersetzt den Komplex und überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit 100 cm³ Methanol und 120 cm³ gesättigter Natriumsulfatlösung, filtriert, wäscht den Niederschlag mit Chloroform nach und verdampft das Filtrat zur Trockne. Man schüttelt den Rückstand zwischen Äther und Weinsäure aus, stellt die saure Lösung unter Eiskühlung mit verdünnter Natronlauge alkalisch, schüttelt mehrmals mit CHCl₃ rasch aus, trocknet die vereinigten Chloroformextrakte über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. 3-(2'-Amino-butyl)-4-benzyloxy-indol kristallisiert man aus Chloroform/Benzol; Smp. 134–137°.

Kellersche Farbreaktion: gelbgrün,
Van Urksche Farbreaktion: hellblau.

Die Herstellung des als Ausgangsprodukt verwendeten 4-Benzyloxy-indol-3-aldehyds erfolgt gemäß dem Verfahren des Hauptpatentes folgendermaßen:

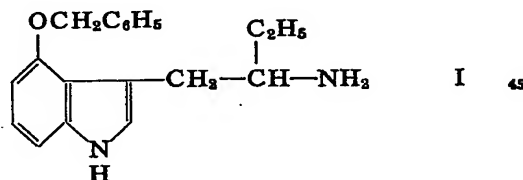
Unter Feuchtigkeitsausschluß mischt man 18 cm³ Dimethylformamid und 5 cm³ Phosphoroxychlorid bei 10–20°. Anschließend gibt man im Laufe von 30 Min. bei 20–30° eine Lösung von 11,1 g 4-Benzyloxy-indol in 12,5 cm³ Dimethylformamid hinzu, erwärmt 45 Min. auf 35–37° und gibt das Reaktionsgemisch unter Rühren zu 50 g Eis und 50 cm³ Eiswasser. Hierauf versetzt man während 30 Min. bei 20–30° mit einer Lösung von 9,5 g festem Natriumhydroxyd in 50 cm³ Wasser, und zwar derart, daß man $\frac{3}{4}$ der Lösung langsam und tropfenweise und das letzte Viertel in einem Guß zufügt. Man verdünnt mit 100 cm³ Wasser, erhitzt 3 Min. zum Sieden und kühlt ab. Der ausgeschiedene 4-Benzyloxy-indol-3-aldehyd

wird abgesaugt, fünfmal mit 25 cm³ Wasser gewaschen und bei 80° im Vakuum getrocknet. 4-Benzyloxy-indol-3-aldehyd bildet aus Chloroform/Benzol Nadeln vom Smp. 162–165°.

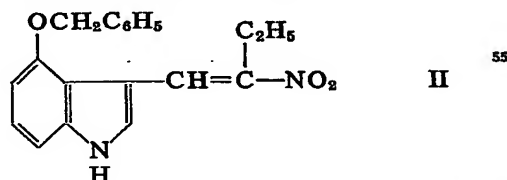
Kellersche Farbreaktion: olivgrün,
Van Urksche Farbreaktion: gelbgrün.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung eines neuen basischen Indolderivats der Formel I,



dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Benzyloxy-indol-3-aldehyd mit 1-Nitropropan in Gegenwart eines wasserabspaltenden Kondensationsmittels erhitzt und die entstandene Nitroverbindung der Formel II



reduziert.

Sandoz AG.